

O USO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA DE BAIXA FREQUÊNCIA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Achados preliminares

Joaquim P. Brasil-Neto¹, Raphael Boechat-Barros², Doralúcia A. da Mota-Silveira³

RESUMO - O presente estudo relata o uso da estimulação magnética transcraniana de baixa frequência sobre o córtex pré-frontal direito em três pacientes com diagnóstico de episódio depressivo maior, de acordo com o DSM - IV. Houve melhora significativa em dois pacientes, com diminuição de mais de 50% na pontuação da escala de Hamilton - 17 itens. São feitas considerações acerca de possíveis indicações e limitações do seu uso clínico, bem como sugestões ao protocolo de uso desta técnica. Também são discutidos fatores socioeconômicos relacionados a esta terapia.

PALAVRAS-CHAVE: estimulação magnética transcraniana, baixa frequência, depressão.

The use of slow-frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression at Brasília University Hospital: preliminary findings

ABSTRACT - This paper reports the use of slow frequency transcranial magnetic stimulation of the right prefrontal cortex in three patients with a diagnosis of major depressive episode according to the DSM-IV classification. There was a significant improvement in two patients, with a decrease of over 50% in the Hamilton Scale scores- 17 items. Possible indications and limitations of this therapeutic tool are discussed, as well as socio-economic aspects of this new treatment.

KEY WORDS: transcranial magnetic stimulation, slow frequency, depression.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) foi introduzida por Barker et al. em 1985¹, mostrando-se útil para o estudo das vias motoras e o mapeamento topográfico não-invasivo do córtex motor humano²⁻⁴. A técnica utiliza um aparelho capaz de produzir um campo eletromagnético, usualmente da ordem de 2 tesla (40 000 vezes o campo magnético da terra e aproximadamente da mesma intensidade do campo magnético estático produzido por um aparelho de ressonância magnética), o qual é conduzido através de uma bobina que entra em contato com o couro cabeludo do indivíduo. Este campo eletromagnético atravessa o crânio estimulando uma área cortical próxima, através da indução de cargas

elétricas no parênquima cerebral (indução eletromagnética – lei de Faraday). A princípio trata-se de uma forma de estimulação elétrica sem eletrodos, não havendo necessidade de craniotomia. Utilizando-se bobina em forma de oito obtêm-se resultados que se relacionam bem com aqueles produzidos pela estimulação cortical elétrica direta.

Inicialmente utilizada na propedêutica com intuito de pesquisar alterações das vias motoras, a EMT passou a ser utilizada também como forma terapêutica em patologias como doença de Parkinson⁵ e epilepsia⁶ e, há cerca de 6 anos, foram iniciadas pesquisas no tratamento da depressão⁷, com grande variedade de resultados⁸.

Laboratório de Neurobiologia, Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade de Brasília (UNB), Brasília-DF, Brasil; ¹Neurologista, Doutor em Ciências pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Coordenador da Disciplina Neurofisiologia Médica da UNB; ²Psiquiatra, mestrando da Faculdade de Ciências da Saúde da UNB; ³Fisioterapeuta, mestranda da Faculdade de Ciências da Saúde da UNB.

Recebido 2 Maio 2002, recebido na forma final 17 Julho 2002. Aceito 7 Agosto 2002.

Dr. Joaquim P. Brasil-Neto - Laboratorio de Neurologia, Departamento de Ciências Fisiológicas, ICC Sul, Módulo 8 - UNP - Asa Norte - 70910-900 Brasília DF - Brasil.

Em relação ao número de pulsos por unidade de tempo, existem dois tipos de EMT: baixa frequência = 1Hz e alta frequência > 1Hz, com efeitos diversos. O uso da estimulação magnética de alta frequência aumenta o fluxo sanguíneo cerebral na área, medido através de PET (positron emission tomography), com consequente aumento da atividade cerebral. A estimulação de baixa frequência, por outro lado, diminui a atividade cerebral⁹. Menkes et al.¹⁰ sugeriram que a depressão maior deve ser o resultado de uma diminuição da função do lobo frontal esquerdo em relação ao direito. Baseados nesta hipótese, propuseram o tratamento com a estimulação magnética transcraniana de baixa frequência sobre o córtex frontal direito, com intuito de diminuir a atividade naquela área. Atualmente, o córtex pré-frontal dorsolateral é o principal alvo dos estudos envolvendo a EMT no tratamento da depressão, que estaria ligada à regulação de conexão de regiões cerebrais (incluindo as regiões corticais pré-frontal, parietal, temporal e cíngulo, bem como partes do estriado, tálamo e hipotálamo)⁸.

O presente estudo descreve os resultados preliminares obtidos durante o projeto de implantação do uso da estimulação magnética transcraniana de baixa frequência como tratamento para depressão no Hospital Universitário de Brasília.

MÉTODO

Neste estudo utilizamos um aparelho Dantec[®] Maglite, o qual teve o seu uso aprovado pela agência de saúde norte americana FDA (Food and Drug Administration), em 1993, sob o registro – K931923. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/FS – da Faculdade de Ciências da Saúde da UNB, seguindo as diretrizes da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde /Minis-

tério da Saúde. Os pacientes, antes de participarem do estudo, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, em que estava descrito o mecanismo de ação da EMT, bem como os possíveis efeitos colaterais e contra-indicações.

Foram estudados três pacientes com diagnóstico de episódio depressivo maior segundo o DSM – IV (Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Americana de Psiquiatria)¹¹, considerados de difícil tratamento por seus psiquiatras clínicos, seja devido à não resposta ou à intolerância medicamentosa. As Pacientes 1 e 2 apresentavam sintomas psicóticos associados (Tabela 1) mas, por diferentes motivos, não estavam em uso de neurolépticos durante a pesquisa: a primeira, por estar em investigação clínica dos sintomas motores que apresentava, sendo posteriormente diagnosticada discinesia tardia devido ao uso prévio desta medicação: a segunda, por ter diagnóstico muito recente de sintomas psicóticos, não tendo ainda iniciado o uso de medicação específica. Nestas pacientes foi aplicada a escala Hamilton de 17 itens¹² em três momentos: T1 - antes da primeira aplicação, T2 - na metade do estudo e T3 - no final do mesmo, com o objetivo de quantificar uma possível melhora.

As medicações foram mantidas nas mesmas dosagens de antes do início do tratamento durante todo o protocolo da pesquisa, com o intuito de evitar viés de melhora ou piora clínica (Tabela 1).

Em cada paciente foram aplicadas 8 sessões de estimulação magnética transcraniana de baixa frequência – 0,5 Hz – sendo 2 por semana, cada uma com 5 séries de 20 estímulos com intervalo de 1 minuto entre cada série, aplicados sobre o córtex pré-frontal dorsolateral direito, 5 cm à frente do ponto ótimo para estimular o primeiro interosseo dorsal¹³.

Para se calcular a intensidade do estímulo usamos como referência o limiar motor, que é a intensidade mínima de estímulo capaz de produzir movimentos visíveis da musculatura da mão contralateral em pelo menos 3 de 5

Tabela 1. Pacientes estudados.

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Tempo de tratamento para depressão (meses)	Medicação em uso	Uso prévio de eletroconvulsoterapia	Comorbidades	Diagnóstico
1	54	F	24	Fluoxetina 20 mg/dia e diazepan 10 mg/dia	Não	Discinesia Tardia	Depressão com sintomas psicóticos
2	30	F	7	Paroxetina 30mg/dia e clonazepan 2,0 mg/dia	Não	Nega	Depressão com sintomas psicóticos
3	31	F	3	Venlafaxina 75 mg/dia	Não	Nega	Depressão

pulsos simples aplicados sobre o córtex motor. Este método de quantificação do limiar motor foi escolhido em vez da eletromiografia porque, na maioria dos serviços de psiquiatria, não existe eletroneuromiógrafo e a sua aquisição geraria custo igual ou superior ao do aparelho de EMT, além de aumentar a complexidade do procedimento. Não se pode excluir que exista alguma discrepância quanto ao local exato de estimulação dos nossos pacientes se comparados aos de Pascual-Leone et al.¹³, em virtude da utilização de critérios diferentes para a determinação do ponto ótimo da estimulação do primeiro interósseo dorsal e consequente limiar motor (critério clínico versus eletromiográfico). Entretanto, pequenos deslocamentos da bobina não afetam significativamente as características da estimulação magnética dado o caráter pouco focal da mesma, quando comparada à estimulação elétrica¹⁴. Como também relatado por Pascual-Leone et al.¹³, a estimulação na área descrita por sua técnica não estimula apenas a área 46 de Brodmann, mas também a área 9, indicando relativa falta de precisão. Neste estudo foram usados estímulos a 100% do limiar motor.

RESULTADOS

O limiar motor médio das Pacientes 1 e 2 foi 33, 12% da potência máxima do aparelho, e da Paciente 3, 40%.

A Paciente 1 apresentava quadro de depressão psicótica grave (38 pontos), não se observando melhora significativa.

A Paciente 2 também apresentava sintomas psicóticos, igualmente classificada como grave (34 pontos). Se, por um lado, esta paciente teve melhora clínica que pode ser considerada significativa (diminuição de mais de 50% na pontuação de HAM-D), por outro lado sua pontuação ao final da pesquisa ainda configurava depressão leve.

A Paciente 3 não apresentava sintomas psicóticos e sua depressão era classificada como moderada (22 pontos). Apresentou grande melhora com o tratamento, terminando com 2 pontos.

DISCUSSÃO

Neste estudo observamos perfis de resposta diferentes ao mesmo tratamento. A paciente que teve a maior melhora foi a que apresentava a menor pontuação na escala e sem sintomas psicóticos. Chamou a atenção o fato de não haver melhora em nenhum dos sintomas psicóticos, inclusive alucinações auditivas, presentes em um dos pacientes, ao contrário do que demonstraram alguns estudos envolvendo pacientes com este sintoma^{15,16}. A diminuição contínua da pontuação de todos os pacientes ao longo do estudo pode sugerir que maior número de sessões, com o prolongamento do tratamento

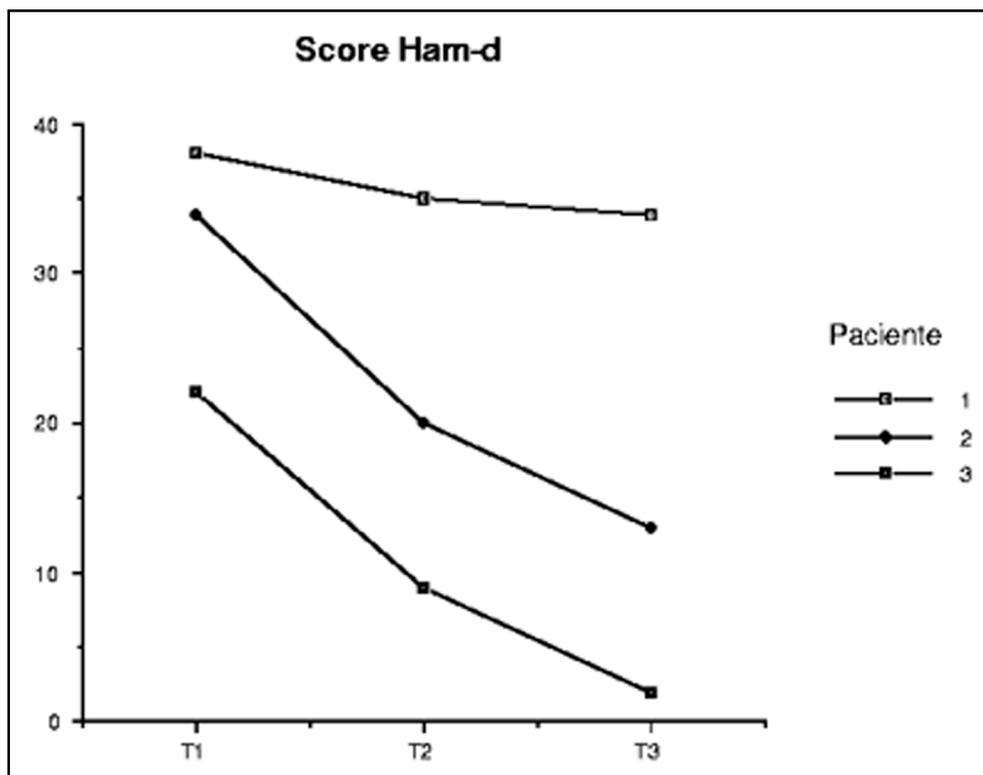


Fig 1. Evolução da pontuação na escala de Hamilton nos três pacientes; T1 – início do tratamento, T2 – metade do tratamento, T3 – final do tratamento. Paciente 1: T1 = 38 pts, T2 = 35 pts, T3 = 34 pts. Paciente 2: T1 = 34 pts, T2 = 20pts, T3 = 13pts. Paciente 3: T1 = 22 pts, T2 = 9 pts, T3 = 2 pts.

(mais do que quatro semanas) leve a melhora mais significativa do respectivo quadro clínico.

A estimulação magnética transcraniana de baixa frequência apresenta pelo menos duas grandes vantagens em relação à de alta frequência. A primeira é o fato de não haver nenhuma crise convulsiva relatada em decorrência do seu uso. Ao contrário, este tipo de estimulação tem sido estudado como forma de tratamento da epilepsia¹⁷. Com a estimulação de alta frequência, por outro lado, sabemos que existe potencial para desencadeamento de crises convulsivas, com alguns relatos publicados¹⁸.

A outra vantagem é o custo. A depressão é doença de alta prevalência, atingindo todas as classes sociais. Segundo previsões, é possível que em 2020 seja a segunda doença que mais causará perda de anos de vida produtiva, com incidência apenas menor que as doenças isquêmicas do coração¹⁹. Neste contexto, a estimulação magnética transcraniana surge como instrumento neuropsiquiátrico de grande utilidade para este século²⁰.

Sabemos da carência de recursos para os hospitais universitários e públicos no nosso país, com uma grande dificuldade para a aquisição de novos equipamentos. Sob esta ótica, é importante observar que o valor de um aparelho de estimulação magnética transcraniana de baixa frequência é bem menor do que o de alta, pois tal equipamento não necessita de sistema de refrigeração para a bobina.

Há, atualmente, grande variedade de protocolos utilizados nos trabalhos com estimulação magnética para o tratamento da depressão, em relação, principalmente, à frequência, porcentagem do limiar motor utilizado, número de sessões e número de pulsos. Este fato sugere que mais estudos são necessários para se chegar a um consenso quanto à metodologia ideal de aplicação deste tratamento.

O estudo atual sugere que, para o presente protocolo de EMT de baixa frequência, o número de sessões deve ser superior a oito, na maioria dos casos. Também levanta a questão de possível correlação entre depressão com sintomas psicóticos e falta de resposta significativa à EMT, o que deve ser objeto de estudos posteriores.

BIBLIOGRAFIA

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
2. Brasil-Neto JP, McShane LM, Fuhr P, Hallett M, Cohen LG. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproductibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:9-16.
3. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Canete C, Catala MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-343.
4. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:132-136.
5. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease: I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994;44:884-891.
6. Chen R, Classen J, Gerloff C, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;48:1398-1403.
7. George MS, Wassermann EM, Williams WA. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 1995;6:1853-1856.
8. Wassermann E, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 192:1367-1377.
9. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133-1141.
10. Menkes DL, Bodnar P, Ballesteros RA, Swenson MR. Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SFr-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry* 1999;67:113-115.
11. Kaplan H, Sadock B, Greeb J. *Compêndio de psiquiatria ciências do comportamento e psiquiatria clínica*. 7.Ed. Batista D. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997:493-544.
12. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D) e Montgomery-Asberg (MADRS). In Gorenstain C, Andrade LHSG, Zuardi AW (eds). *Escalas de avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia*. São Paulo: Lemos-Editorial, 2000:65-87.
13. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;347:233-237.
14. Nilsson J, Panizza M, Roth BJ, et al. Determining the site of stimulation during magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:253-264.
15. Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, Lemberg T, Belmaker RH. Slow magnetic stimulation of cortex prefrontal in depression and schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1997;21:105-110.
16. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporal cortex in three patients reporting hallucinated "voices". *Biol. Psychiatry* 1999;46:130-132.
17. Tassinari CA, Michelucci R, Forti A, et al. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 1990; 40:1132-1133.
18. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16.
19. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
20. George MS, Wassermann EM, Post RM. Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:373-382.